

Walter Konrad

ÜBER DIE MECHANISCHE BEANTWORTUNG
VON WECHSELSTROM-REIZEN BEIM
GLATTEN MUSKEL
(TAENIA COLI DES MEERSCHWEINCHENS)

Frankfurt am Main 1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Animalische Physiologie der Universität
Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Wezler)

ÜBER DIE MECHANISCHE BEANTWORTUNG VON WECHSELSTROM-REIZEN
BEIM GLATTEN MUSKEL (TAENIA COLI DES MEERSCHWEINCHENS)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Walter K o n r a d
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1964



Dekan: Prof. Dr. J. Frey

Referent: Prof. Dr. K. Greven

Korreferent: Prof. Dr. P. Holtz

Mündliche Prüfung: 25. Mai 1964

Inhalt

A	Einleitung und Fragestellung	Seite 3
B	Mechanische Registrierung	
	Methodik	" 9
	Ergebnisse	" 12
C	Registrierung der Aktionsströme	
	Methodik	" 26
	Ergebnisse	" 27
D	Diskussion	" 30
	Zusammenfassung	" 38
	Quellennachweis	" 40

A Einleitung und Fragestellung

Ein Einblick in das Schrifttum der Muskelphysiologie zeigt, daß vielen Veröffentlichungen über den quergestreiften Muskel nur verhältnismäßig wenige über die Physiologie des glatten Muskels gegenüberstehen. Diese Tatsache ist dadurch zu erklären, daß bei Versuchen mit glatten Muskeln viel größere Schwierigkeiten auftreten als etwa beim quergestreiften Muskel oder beim Herzmuskel. Darüber hinaus gibt es keine glatte Muskulatur schlechthin. Die einzelnen Arten glatter Muskulatur weichen in ihrer Funktion und Verhaltensweise erheblich voneinander ab. So werden allein durch die Verwendung verschiedener Versuchstierarten oder durch Präparate aus verschiedenen Organen völlig unterschiedliche Ergebnisse erzielt, wodurch Vergleiche zwischen den Versuchen einzelner Autoren, wenn sie nicht gerade unter gleichen Versuchsbedingungen arbeiteten, fast völlig unmöglich werden. Noch im Jahre 1944 machte E. Fischer in einer Veröffentlichung darauf aufmerksam, daß die Kenntnisse über die glatte Muskulatur noch beinahe ebenso gering seien wie sie es 1928 waren, als Evans über die Physiologie des glatten Muskels zusammenfassend berichtete. Erst durch die Veröffentlichungen Bozlers in den Jahren 1938/49 (Zusammenfassung: Experimentia, Basel 4 (1948) : 213) wurden die Grundlagen dazu gelegt, die elektro-physiologischen Erscheinungen des glatten Muskels zu erforschen. Diese Arbeiten wurden in den darauffolgenden Jahren im wesentlichen von Autoren wie Axelsson, Bülbring, Burnstock, Greven, Holman, Jung, Prosser und Sperelakis weitergeführt und ergänzt.

Um das mechanische Verhalten des erregten Muskels zu untersuchen, ist es vielfach notwendig, ihn auf irgendeine Art zu reizen, um dadurch eine Kontraktion auszulösen. Durch verschiedene Verfahren ist man in der Lage, diese zu registrieren und auszuwerten.

Beim quergestreiften Muskel wird als Reiz, neben chemischen und pharmakologischen Stoffen, hauptsächlich der elektrische Strom verwandt. Diesen beantwortet der Muskel mit einer Zuckung, eine Serie von Reizen mit einem Tetanus. Beim glatten Muskel sind die Verhältnisse viel komplizierter. Ein Reiz erfährt hierbei eine recht unterschiedliche Beantwortung, die u.a. davon abhängt, in welchem Stoffwechsel- oder hormonellen Zustand sich der Muskel befindet, ob er gerade spontane Aktivität zeigt, unter welcher Belastung er steht u.s.f.

Besonders schwierig ist es, das mechanische und elektrophysiologische Verhalten eines glatten Muskels bei elektrischer Reizung zu studieren. Auf diesem Gebiet liegen Untersuchungen hauptsächlich von Brecht und Csapo vor. Brecht führte seine Versuche an der glatten Muskulatur der Froschlunge durch. Er macht darauf aufmerksam, daß durch spontanrhythmische Kontraktionen das Studium der Wirkung äußerer Reize erschwert bzw. ganz unmöglich gemacht wird, da durch diese inneren Reize laufend die Erregbarkeit geändert wird. Damit erklärt er die Verschiedenheit der Wirkung äußerer Reize und schließt daraus, daß die inneren Bedingungen des Objekts bei der Einwirkung zweier Reize selten streng die gleichen sind. Zur Reizung verwandte er Gleichstrom und

stellte fest, daß die zur Auslösung einer Lungenkontraktion notwendigen Stromintensitäten, im Vergleich zum quergestreiften Muskel oder Nerven, außerordentlich hoch sind. Daraus folgert er, daß der elektrische Reiz mit Gleichstrom für den glatten Muskel nicht als adäquat bezeichnet werden kann. Diese Beobachtung wird von Csapo bestätigt. Mit Gleichstrom konnte er bei einer Reizdauer von 5 sec. nur 50 % der Spannung erreichen, die er bei gleicher Reizdauer mit Wechselstrom der Frequenz von 60 Hertz erzielte. Eine irreversible Schädigung des Muskels bei Verwendung von Gleichstrom wird von ihm als sicher angenommen.

Durch eine große Anzahl von Versuchen am Uterus des Kaninchens, wobei als Reiz Wechselstrom zur Anwendung kam, fand Csapo, daß der Erfolg des Reizes nicht nur von dessen Stärke, sondern auch von der Reizdauer abhängt, wobei bei einer maximalen Reizstärke eine Reizdauer von 5 sec. zu optimalen Ergebnissen führt. Submaximale Reizstärken können in Grenzen jedoch trotzdem zu maximalen Kontraktionen führen, wenn dafür die Reizdauer verlängert wird. Csapo ermittelte auch, daß der Uterusmuskel maximale Arbeit gegen ein Gewicht leistet, das die Hälfte der Last beträgt, die der Muskel überhaupt heben kann. Beim Uterusmuskel wächst bei isometrischer Registrierung die jeweils erzielte Spannung von der Schwelle bis zum optimalen Reiz graduell an, während bei isotonischer Registrierung über einen großen Bereich wachsender Reizstärke stets maximale Verkürzung erreicht wird. Aktiv tätige Elemente sollen hier nach Ansicht von Csapo, sobald ihr Gesamtquerschnitt fähig ist, sich gegen die Last zu verkürzen, parallel geschaltete, nicht

erregte Elemente zusammenschieben. Speziell die letztgenannten Interpretationen Csapo's lassen sich jedoch nicht auf Versuchsobjekte, wie die hier verwandte *Taenia coli*, übertragen. Bedenkt man die Zartheit des Objektes, so stellt bereits ein noch so gering gehaltenes Hebelgewicht eine erhebliche Belastung des Muskels dar, gegen die nur durch Aktivierung des gesamten Muskelquerschnitts eine Verkürzung erzielt werden kann. Man wird also bei isotonischer Registrierung in einem weiten Belastungsbereich einen Anstieg der Hubhöhen bei Anstieg der Reizstärke, die einen wachsenden Anteil des Querschnitts aktiviert, erwarten dürfen.

Trotz vieler Erkenntnisse, die uns bis heute über glatte Muskeln vorliegen, deren Erwähnung jedoch den hier gesetzten Rahmen überschreiten würde, konnte noch nicht geklärt werden, warum diese Muskeln verschieden lange, die Reizzeit überdauernde Kontraktionen zeigen, die nicht durch mechanische Trägheit zu erklären sind. Diese Tatsache muß in Einklang gebracht werden mit unter dem Einfluß einer Reizung vorhandenen Erregungsbedingungen in diesen Muskeln. Wenn man als Reiz, wie bei den vorliegenden Versuchen, ein homogenes Wechselstrom-Längsfeld anwendet, waren dabei theoretisch folgende Möglichkeiten gegeben:

1. Alle Fasern des Muskels werden von dem Reiz zur gleichen Zeit ergriffen und reagieren mit einer tetanischen Reizbeantwortung, die aber erregungsphysiologisch auf die Reizzeit beschränkt bleibt. Das Überdauern der Kontraktion ist ein mechanisches Phänomen.

2. Der Muskel antwortet auf den Reiz hin mit einer fortgeleiteten Erregung, die von einer Stelle ausgeht und so den zeitlichen Verlauf der Kontraktion verlängert.
3. Auf den Reiz hin erfolgt eine lokale Erregung, die eine Kontraktur auslöst, worunter man nach der Definition Gassers eine verzögerte, reversible, aber nicht fortgeleitete Kontraktion versteht.
4. Im Anschluß an den elektrischen Reiz treten Nachentladungen an der Membran auf, die so lange Kontraktionen unterhalten, bis die Membran wieder stabilisiert ist.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, durch Reizung mit Wechselstrom der Frequenz von 50 Hertz unter Verwendung eines homogenen Feldes und unter Ausschaltung von spontaner Aktivität Kontraktionen zu erhalten, die miteinander verglichen werden und entsprechend ausgewertet werden können. Anhand der Untersuchungen soll gezeigt werden, wie der gesetzte elektrische Reiz am glatten Muskel in mechanischer und elektro-physiologischer Hinsicht beantwortet wird. Durch die gewonnenen Ergebnisse soll versucht werden zu entscheiden, welche der vier oben als möglich angenommenen Erklärungen für den verzögerten zeitlichen Verlauf der Kontraktion zutreffend ist.

Die Versuche wurden in zwei Serien durchgeführt. In der ersten Serie wurden die Kontraktionen rein mechanisch registriert. Aus den Aufzeichnungen sollte ermittelt werden, ob man allein aus dem mechanisch registrierten Ablauf der Kontraktionen etwas zum Thema aussagen kann. Die zweite Serie hatte eine Registrierung der Aktionsströme zum Ziel, wobei gleichzeitig eine mechanische Aufzeichnung durchgeführt wurde.

Die *Taenia coli* wurde als Untersuchungsobjekt ausgewählt, weil sie im letzten Jahrzehnt ein Prädilektionsobjekt der Muskelphysiologie geworden ist. In mechanischer Hinsicht eignete sie sich des parallelen Faserverlaufs und der geometrischen Form wegen vorzüglich zu unseren Untersuchungen. Die störende Neigung zur Spontanaktivität konnte, wie weiter unten geschildert, erfolgreich unterbunden werden.

B Methodik der ersten Serie

Untersucht wurden Muskelstreifen der *Taenia coli* des Meer-schweinchens. Durch Nackenschlag wurden die Tiere getötet. Danach wurde mit einer Schere vorsichtig der Muskel vom Colon abgetragen, wobei darauf geachtet wurde, Dehnungen nach Möglichkeit zu vermeiden. Das abgetrennte Muskelstück wurde in eine physiologische Salzlösung nach Krebs (Medium III der zitierten Literatur) gelegt, die mit Sauerstoff angereichert war. Während der 10 Minuten, die das Präparat in der Lösung verblieb, nahm es eine Mittelstellung zwischen den Extremen Dehnung und Kontraktion ein. Danach wurde es auf eine Korkplatte gelegt und mit Stecknadeln ohne weitere Dehnung an beiden Enden fixiert. Durch Bindfäden, die unter dem Muskelstück durchgezogen wurden, konnte ein Stück der gewünschten Länge eingebunden und abgetragen werden. Durch dieses Vorgehen ließen sich am ehesten Präparate gleicher Länge bei annähernd gleicher Spannung gewinnen. Um eine Austrocknung des Muskels zu verhindern, wurde während dieser Manipulation ständig Krebslösung aufgetropft. Ein so präpariertes Muskelstück war 1 1/2 mm breit und ca. 5 mm lang.

Als Reizapparat wurde ein Plexiglaszylinder von 40 mm Länge und 16 mm Durchmesser verwandt, der eine zentrale Bohrung von 2,5 mm hatte, die sich gegen die Zylinderenden trichterförmig erweiterte. In diesen Erweiterungen waren mit Palavit Silberblechelektroden befestigt (Elektrodenabstand 40 mm), an die die Strom zuführenden Drähte angelötet waren. Diese Anordnung wurde gewählt, um eine möglichst große Strom-

dichte zu erreichen, da der Muskel in der Badflüssigkeit gereizt wurde.

Die obere Elektrode hatte eine zentrale, runde Aussparung von 2 mm Durchmesser (um das Muskelstück reibungslos hindurchziehen zu können), die untere von 0,5 mm Durchmesser.

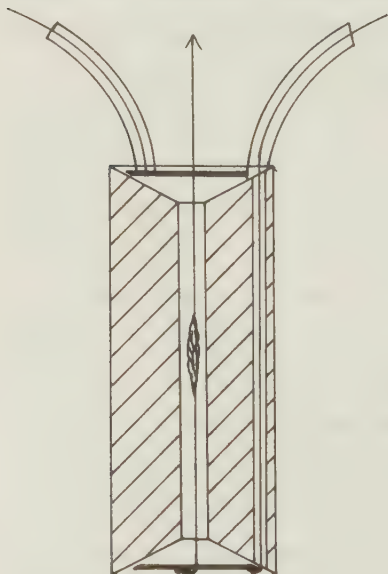


Abb. 1

Schematische Zeichnung
der Reiz- und Aufnahme-
apparatur (s. Text)

In den zentralen Kanal des Zylinders wurde nun das Präparat vorsichtig eingebracht und das untere Fadenende außen an der Elektrode mit etwas Siegelack befestigt. Der Zylinder wurde in ein Kopyloffgefäß soweit eingeführt, daß die obere Elektrode mit Flüssigkeit bedeckt war. Kleine Federchen, an seinen Seitenwänden angebracht, sorgten dafür, daß er sich nicht

im Kopyloffgefäß verschieben konnte. Durch den oberen Faden wurde der Muskel mit einem isotonischen bzw. isometrischen Hebelsystem verbunden. Die mit O_2 gesättigte Krebslösung von $37,5^{\circ} C$ floß von einer Mariotte'schen Flasche über einen Verbindungsschlauch in das Kopyloffgefäß, strömte durch die zentrale Bohrung am Muskel vorbei und wurde über den Rand des Kopyloffgefäßes abgeleitet. Beide Gefäße waren ummantelt und konnten beheizt werden. Um die spontanen Kontraktionen auszuschalten, wurde, wie weiter unten im Rahmen der Vorversuche ausführlicher erörtert, mit einer automatischen Spritze eine Adrenalinlösung der Konzentration von 10^{-4} g/ccm in den Verbindungsschlauch eingespritzt. Die Durchlaufgeschwindigkeit der Badflüssigkeit war so eingestellt, daß eine Adrenalin-konzentration von 10^{-6} g/ccm am Muskel resultierte. Die Registrierung erfolgte mittels isotonischer und isometrischer Hebel (mit Stirnschreibung) auf einem Rußkymographen, der auf eine Umlaufgeschwindigkeit von 1 mm bzw. 2 mm/sec. eingestellt war.

Der isotonische Hebel war 1 : 10 übersetzt und so austariert, daß der Muskel mit 2,75 g belastet war. Der isometrische Hebel war 1 : 18 übersetzt. Eine entsprechend starke Feder verhin-derte eine ins Gewicht fallende Verkürzung des Muskels. Hier wurde als Ausgangsspannung bei Versuchsbeginn eine Belastung des Muskels von 2 g eingestellt.

Mit Ausnahme weniger Versuche wurde mit Wechselstrom der Frequenz von 50 Hertz gereizt. Die gewünschten Spannungen wurden von einem Widerstand am Netz abgegriffen. Die Reizzeiten wurden von einem Reizzeitabschneider (mit Kondensator-entladungen gespeistes magnetisches Relais) exakt geliefert.

Zwischen den Elektroden entstand bei Stromfluß ein longitudinales, homogenes Feld, das eine simultane Reizung aller Elemente im Muskel gewährleisten und eine alternierende Aktivität verschiedener Fasergruppen während der Reizung unmöglich machen sollte.

Mit der elektrischen Reizung des Präparates wurde erst 10 Minuten nach Einbringung in das Kopyloffgefäß begonnen.

Ergebnisse der ersten Serie

a) Vorversuche:

Maßnahmen zur Unterdrückung der Spontanaktivität

Die Hauptschwierigkeit, elektrisch zu reizen und aus den durch mechanische Registrierung gewonnenen Aufzeichnungen vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, liegt darin begründet, daß der Normalzustand der Taenie die spontane Aktivität ist. Diese mußte ausgeschaltet werden, da man sonst nicht exakt beurteilen kann, inwieweit die Antwort des Muskels Folge des elektrischen Reizes ist oder ob spontane Kontraktionen beteiligt sind. Da außerdem bei spontaner Aktivität kein Ruhezustand des Muskels vorhanden ist, trifft der elektrische Reiz den Muskel stets in einem anderen Erregungszustand, weshalb beispielsweise über Gipfelhöhe und Anstiegszeit der Kontraktion nichts Vergleichendes gesagt werden kann.

Durch Vorversuche wurde gefunden, daß mit Adrenalin (Supra-
renin Hoechst 1 : 1000) der Konzentration 10^{-6} g/ccm die
spontane Aktivität sicher unterdrückt werden konnte. Gerin-
gere Konzentrationen waren nicht in der Lage, Spontankontrak-
tionen restlos auszuschalten. In den ersten Versuchen wurde
eine bestimmte Menge des Adrenalins zu Versuchsbeginn gegeben
und erst dann wieder angewandt, wenn sich erneut spontane
Kontraktionen einstellten. Durch die unterschiedliche Konzen-
tration, die zu den verschiedenen Zeiten dadurch am Muskel
vorhanden war, zeigte es sich, daß das Adrenalin neben der
Ausschaltung von Spontankontraktionen auch die Anstiegszeit,
Kontraktionshöhe (bei isotonischer Registrierung) und Er-
schlaffungszeit ganz wesentlich beeinflußt. Man darf also
das Adrenalin nicht etwa in bestimmten Zeitintervallen
applizieren oder dann, wenn neue Spontankontraktionen auf-
treten, weil sonst die Ergebnisse nicht vergleichbar sind.
(Abb. 2)

Nur eine ganz kontinuierlich und exakt verabfolgte Adrenalin-
gabe, wie hier durch konstanten automatischen Vorschub eines
Spritzenstempels, macht es möglich, gleiche Kontraktionen
bei gleichen äußeren Versuchsbedingungen zu erhalten, die es
dann ermöglichen, Vergleiche zwischen den einzelnen Kontrak-
tionsabläufen bei Änderung der äußeren Versuchsbedingungen
zu ziehen. (Siehe Methodik)

Da das Adrenalin in einer Konzentration von 10^{-4} g/ccm in den
Verbindungsschlauch eingespritzt wurde und erst durch die
Badflüssigkeit auf die notwendige Konzentration von 10^{-6} g/ccm
verdünnt wurde, war es notwendig, die Badströmungsgeschwin-
digkeit zu jeder Zeit des Versuches konstant zu halten. Als



Abb. 2 Zustand bei abklingender Adrenalinkonzentration und darauffolgender, erneuter Applikation von Adrenalin.

Die Abbildung zeigt, daß mit schwächer werdender Adrenalinkonzentration (links im Bild) auf den Reiz hin stärkere Kontraktionen erreicht werden, die dazu von einer stets höher werdenden Grundlinie ausgehen. Nach erneuter Applikation von Adrenalin tritt eine Entspannung des Muskels ein, die Kontraktionen beginnen wieder auf einer gleichbleibenden Grundlinie, Mit dem erneuten Nachlassen der Adrenalinwirkung beginnt wieder das oben Geschilderte Geschehen.

Vorratsgefäß wurde deshalb eine Mariotte'sche Flasche benutzt, durch die ein gleichmäßiger Zufluß der Badflüssigkeit sichergestellt wurde. Die benötigte Flüssigkeitsmenge wurde durch ein kleines Ventil eingestellt. (Volumengeschwindigkeit: 9ccm/min.)

Durch diese in den Vorversuchen gewonnenen Erkenntnisse und ihre Anwendung in den folgenden Versuchen ließen sich auf gleiche Reize hin über längere Zeit gleiche Kontraktionen erhalten (siehe Abb. 3).

b) Isotonische oder isometrische Registrierung?

Csapo machte, wie bereits berichtet, darauf aufmerksam, daß die so oft verwandte isotonische Registrierungsart zu Fehlschlüssen führt, da bei geringer Belastung der Muskel sich selbst dann maximal kontrahiert, wenn nur ein Teil des kontraktilen Systems aktiviert ist. Der übrige Teil wird passiv zusammengeschoben. Nach den Erörterungen der Einleitung ist diese Gefahr am vorliegenden Objekt nicht sehr groß. Weil aber doch eventuell durch gestauchte Zellen das Verhalten des Muskels nach Reizende verfälscht wiedergegeben werden könnte, wurde, um derartige Fehler durch Vergleich ausschalten zu können, auch isometrisch registriert. Die Ergebnisse werden unter c) geschildert. Als Nebebefund wurde die ältere Beobachtung bestätigt (Reichel), daß bei der isotonisch registrierten Kontraktion die Anstiegszeit etwas länger ist als bei der isometrischen.

c) Reizerfolge bei Variation der Reizspannung und der Reizzeit

Nachdem durch die unter a) geschilderten Vorversuche die Vergleichbarkeit gesichert war, wurden nun die Hauptversuche zum Thema durchgeführt. Da die Größe der erreichten Spannung bzw. die erreichte Kontraktionshöhe, wie zu erwarten, von Reizstärke und Reizzeit abhängig ist, wurden Wechselstromspannungen von 4 - 15 Volt verwandt und die Reizzeiten von 0,18 bis 2,44 Sekunden variiert. In einigen Versuchen wurde darüber hinaus eine Reizdauer bis zu 15 Sekunden benutzt.

Werden beide Größen konstant gehalten, so reagiert der Muskel stets mit gleichen Kontraktionen (siehe Abb. 3). Die Mindeststärke eines Reizes, der eine am Kymographen sichtbare Kontraktion auslöste, lag bei 3 Volt. Eine Erhöhung der Reizstärke führte zu einem graduellen Anstieg der Spannung bzw. der Kontraktionshöhe, wobei maximale Kontraktionen bei einer Spannung von 12 Volt erreicht wurden (Abb. 4).

Der gleiche graduelle Anstieg ist durch eine Verlängerung der Reizzeit zu erreichen, sofern nicht maximale Reizstärken angewandt werden. Ausgehend von Reizzeiten von 0,18 Sekunden wurden die Kontraktionen immer stärker, um bei ca. 5,5 Sekunden (Reizstärke 8 Volt) ein Maximum zu erreichen (Abb. 5).

Um das besonders interessierende Verhalten des Muskels nach dem Reiz studieren zu können (siehe Fragestellung der Einleitung), wurde der Abstand Reizende - Gipfel (in Sekunden) und die Gipfelhöhe nach Reizende (in mm) untersucht und ausgemessen. Die Werte sind in den folgenden Tabellen aufgeführt, die als Beispiele von 15 ähnlich verlaufenen Versuchen ausgewählt wurden.

Abb. 3 a) und b)

Zwei Beispiele für die Reproduzierbarkeit der mechanischen Kontraktionen nach Adrenalindauerapplikation zur Unterdrückung von spontaner Aktivität.

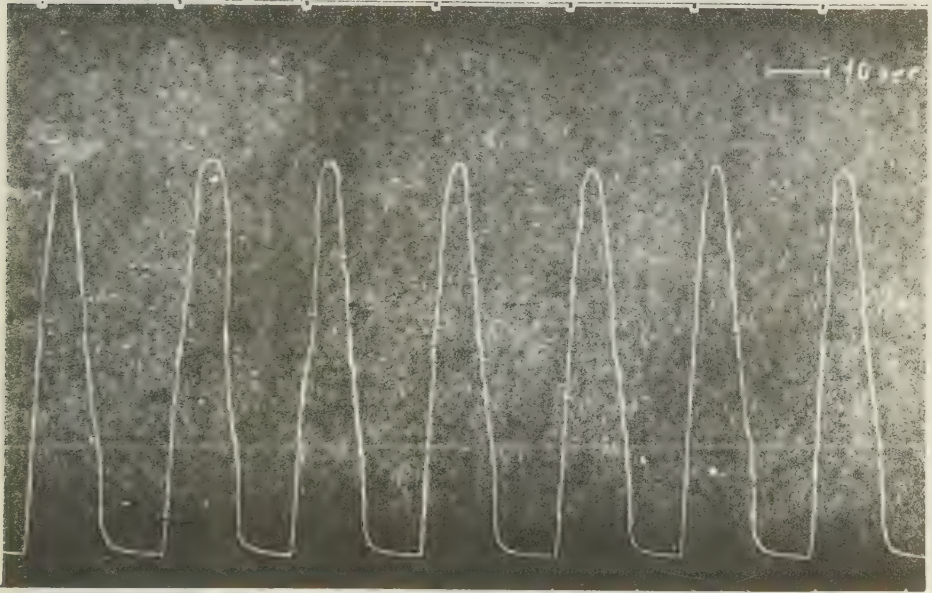


Abb. 3 a) Isotonische Registrierung. Konstante Reizzeit von 1,08 Sekunden. Stärke: 8 Volt. Last: 0,75 g.

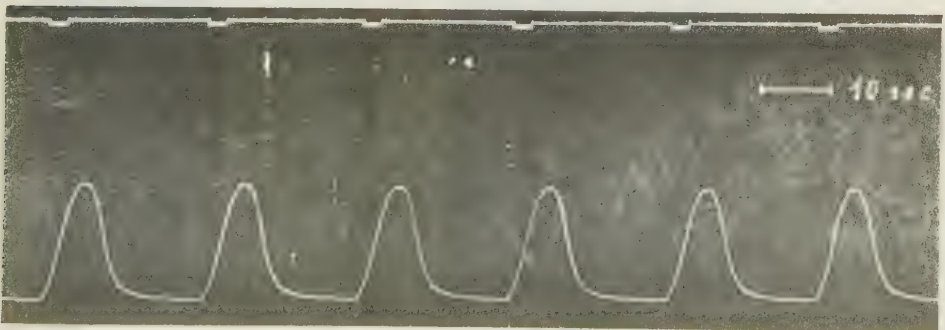


Abb. 3 b) Isotonische Registrierung. Konstante Reizzeit von 2,44 Sekunden. Stärke: 8 Volt. Last: 4,75 g.

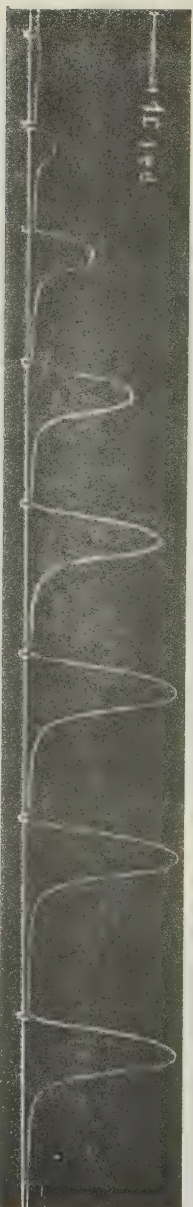


Abb. 4 a) Anstieg der Hubhöhe bei zunehmender Reizstärke.

Isotonische Registrierung. Konstante Reizzeit von 1,08 Sekunden. Reizstärke: a) 3 V, b) 4 V, c) 6 V, d) 8 V, e) 10 V, f) 12 V, g) 14 V, h) 15 V. Wie aus den Aufzeichnungen zu ersehen ist, führen Reizstärken über 12 Volt nicht mehr zu stärkeren Kontraktionen.

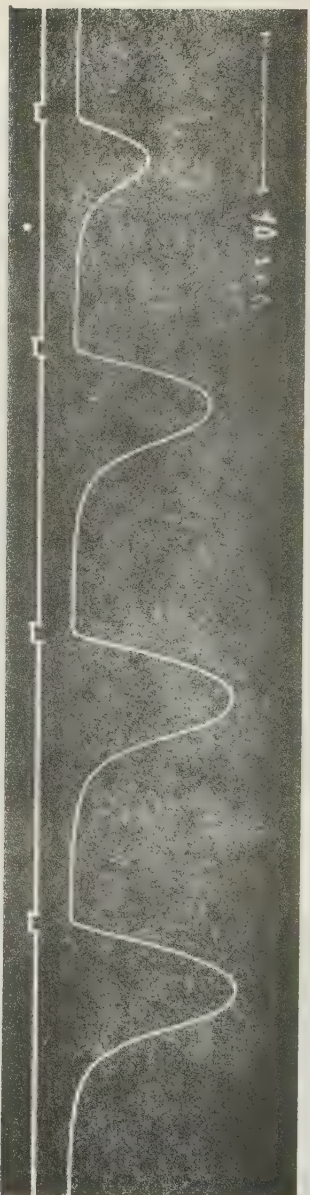


Abb. 4 b) Zuwachs der Spannung bei zunehmender Reizstärke.

Isometrische Registrierung. Konstante Reizzeit von 0,62 Sekunden, Reizstärke von 6 V auf 8 V, 10 V, 12 V ansteigend.

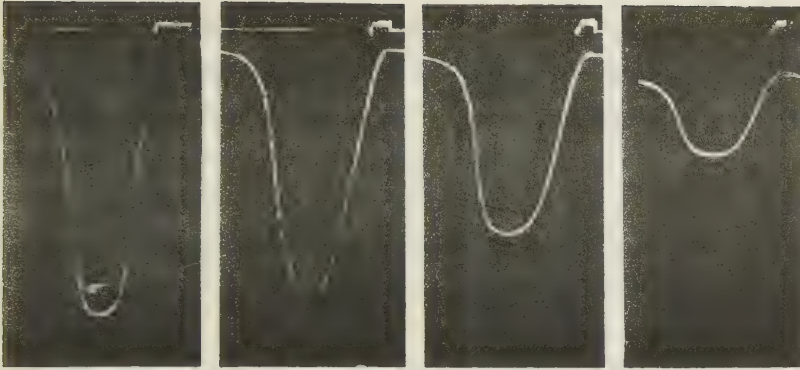


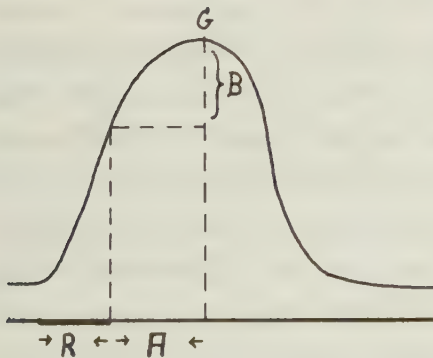
Abb. 5 Anstieg der Hubhöhe bei zunehmender Reizzeit

Isotonische Registrierung. Reizstärke konstant 8 Volt.

Variationen der Reizdauer:

a) 0,4 Sekunden, b) 0,62 Sekunden, c) 1,08 Sekunden, d) 2,44 Sekunden

Abb. 6



R = Reizzeit

G = Gipfelpunkt

A = Abstand Reizende-Gipfel,
in Sekunden angegeben

B = Gipfelhöhe nach Reizende,
in mm angegeben

In jeder der an einem Präparat zeitlich unmittelbar hintereinander durchgeführten Serien (horizontale Unterteilung der Tabellen) wurde die Reizzeit (R) konstant gehalten, von Serie zu Serie jedoch gesteigert. Die Reizspannung wurde von 6 Volt auf 8, 10 und 12 Volt erhöht, danach wurde wieder mit 6 Volt gereizt, bis auf 12 Volt gesteigert u.s.f. (vertikale Unterteilung der Tabellen in a, b, c, d).

Unter A ist die Zeit in Sekunden eingetragen, die von Reizende bis zum Gipfel der Kontraktion verging. B gibt die noch erreichte Gipfelhöhe nach Reizende in Millimeter an (Abb. 6). Die unter den einzelnen Tabellen 1 - 3 aufgeführten Mittelwerte wurden durch Addition der A- und B-Werte mit gleicher Reizspannung der einzelnen vertikalen Gruppen (a, b, ...), dividiert durch die Anzahl der Werte, erhalten. Sie wurden aufgestellt, um das Verhalten des Muskels nach Reizende deutlicher und übersichtlicher zeigen zu können.

Liest man die Tabellen vertikal, so bleibt jeweils die Reizdauer konstant und die Reizstärke ändert sich.

Betrachtet man die Ergebnisse der vier Reizstärkenstufen einer Gruppe und vergleicht sie mit den sich in der gleichen Reihenfolge wiederholten nächsten, so stellt man fest, daß die einzelnen Werte für A (Zeit vom Reizende bis zum Gipfel) annähernd die gleichen bleiben. Besonders deutlich kommt dies bei Reizzeiten von 0,62 Sekunden (Serie II) und 1,08 Sekunden (Serie III) in Tabelle 2 zum Ausdruck. Das ist ein Anzeichen dafür, daß wir bei vierfach aufeinanderfolgender Wiederholung unter gleichen Versuchsbedingungen annähernd gleiche Ergebnisse erwarten können.

Wie vorher beschrieben wurde, antwortet der Muskel erwartungsgemäß auf Reize zunehmender Reizstärke bei konstanter Reizdauer mit immer stärker werdenden Kontraktionen, bis etwa bei 12 Volt ein Maximum erreicht wird. Aus den Tabellen ist nun deutlich zu ersehen, daß auch dabei die Werte für die uns interessierende Zeit von Reizende bis zum Gipfel (A) und die Gipfelhöhe nach Reizende (B) zunehmen. Beispielsweise steigen sie für A in Tabelle 1, Serie II von 1,75 Sekunden (Reizstärke 6 Volt) in allen Gruppen (außer b) auf 3,25 Sekunden (Reizstärke 12 Volt) an. Am übersichtlichsten ist der Anstieg aus den Mittelwerttabellen zu ersehen.

Auch die unter B verzeichneten Werte (Hubhöhe bzw. Spannungsanstieg nach Reizende) wachsen mit zunehmender Reizstärke an. Die nach den ersten vier Reizen auftretenden Werte sind jedoch, verglichen mit den vorausgehenden, im Gegensatz zu denen von A zu unterschiedlich, als daß man von einer Gleichheit sprechen könnte. Dabei ist zu bedenken, daß auch die Hubhöhe insgesamt auf gleiche Reize hin nicht stets so konstant gefunden wurde, wie dies in Abb. 2 und 3 beschrieben wurde. Denn es wurde der Muskel ja zwischendurch mit den verschiedensten Reizstärken gereizt, und das vor allem über wesentlich längere Zeit, als beispielsweise bei den Versuchen der erwähnten Abbildungen. Möglicherweise können sich auch Fehler eingeschlichen haben, da ja von Reiz zu Reiz jeweils die Reizstärke am Widerstand neu abgegriffen wurde.

Betrachtet man die Tabellen und insbesondere deren Mittelwerte in horizontaler Richtung, so bleibt die Reizstärke konstant und die Reizdauer wächst an. Es ist ersichtlich,

daß bis zu Reizzeiten von 1,08 Sekunden (Serie II der Tab. 1 und 3, Serie III der Tab. 2) die Werte für A und B ansteigen, um danach bei längeren Reizzeiten wieder abzufallen (Serie III der Tab. 1 und 3). Das kommt besonders deutlich bei isometrischer Registrierung in Tabelle 1 zum Ausdruck. Vergleicht man hier die Serien II und III miteinander, so sieht man, daß die Werte für A (Kontraktionszeit nach Reizende) wieder kleiner werden, ebenso die von B (Hubhöhe, Spannungsanstieg nach Reizende). Bei isotonischer Registrierung tritt der Abfall nicht so stark betont in Erscheinung. Jedoch ist auch aus diesen Tabellen 2 und 3, ebenso wie aus Tabelle 1 zu lesen, daß die Werte für B bei einer Spannung von 12 Volt und einer Reizzeit von 1,08 Sekunden maximal sind.

Für A werden unter isometrischen Bedingungen in Tabelle 1 maximale Werte von 3,25 Sekunden gefunden, unter isotonischen Bedingungen (Tab. 3, Serie III) sogar von 5 Sekunden, woraus ersichtlich ist, in welchem starkem Maße die Kontraktionen das Reizende überdauern.

Die übrigen, in gleicher Weise durchgeführten zwölf Versuche bieten qualitativ keine Verschiedenheiten in ihrem Ablauf. Auf tabellarische Darstellung konnte verzichtet werden, da für die Beweisführung der unten in der Diskussion vertretenen Ansichten das dargebotene Material genügt.

Versuchsweise wurde auch mit Gleichstrom von 9 Volt, anstelle von Wechselstrom, gereizt. Es konnte jedoch hiermit kein auswertbarer Kontraktionsverlauf erreicht werden. Schon nach kurzer Dauer des Reizes setzte eine deutlich sichtbare Elektrolyse der Badflüssigkeit ein, wodurch eine Schädigung des Muskels als sicher angenommen werden muß.

Tabelle 1

Versuch Nr. 44. Isometrische Registrierung.

R = Reizzeit, A = Abstand Reizende - Gipfel in Sekunden, B = Gipfelhöhe nach Reizende in mm. Zeitlicher Verlauf des Versuchs:
Serie I in vertikaler Richtung, danach Serie II und III.

		Serie I		Serie II		Serie III	
		R = 0,4 Sek.		R = 1,08 Sek.		R = 2,44 Sek.	
	Volt	A	B	A	B	A	B
Gruppe a	6	1,75	1,5	1,75	4	1	1
	8	2	3,5	2,75	9	2,25	5
	10	2,5	6	3,25	10,5	2,75	7
	12	2,75	7	3,25	11	3	7
Gruppe b	6	1,75	3	2	6	1	1
	8	2,5	6,5	2,75	10	2,25	5
	10	2,75	9,5	3,25	11	2,75	6
	12	3,25	10,5	3,25	12	3	7
Gruppe c	6	2,25	5	1,75	5	1	1
	8	2,75	9,5	2,75	9,5	2	5
	10	3,25	11,5	3,25	10,5	2,5	6
	12	3,25	11,5	3,25	11,5	2,5	6
Gruppe d	6	2,25	5,5	1,75	4		
	8	2,5	8	2,75	9		
	10	3	10,5	3	11		
	12	3	11,5	3,25	11,5		
Mittelwerte:							
	6	2	3,75	1,81	4,75	1	1
	8	2,44	6,87	2,75	9,4	2,16	5
	10	2,87	9,37	3,19	10,75	2,66	6,5
	12	3,06	10,12	3,25	11,37	2,75	6,66

Tabelle 2

Versuch Nr. 51. Isotonische Registrierung.

R = Reizzeit, A = Abstand Reizende - Gipfel in Sekunden, B = Gipfelhöhe nach Reizende in mm. Zeitlicher Verlauf des Versuchs:
Serie I in vertikaler Richtung, danach Serie II und III.

		Serie I		Serie II		Serie III	
		R = 0,4 Sek.		R = 0,62 Sek.		R = 1,08 Sek.	
	Volt	A	B	A	B	A	B
Gruppe a	6	1,5	1,5	2	4	2	4
	8	1,75	5	2,5	8	2,5	13
	10	2,25	6	2,75	12	3,25	21
	12	2,5	8	3	15	3,5	24
Gruppe b	6	1,5	1,5	2	5	2	8
	8	2	5	2,5	9	2,75	16
	10	2,25	6	2,75	12	3,25	22
	12	2,5	7	3	15	3,5	24
Gruppe c	6	1,5	2	2	2,75	2	9
	8	2	5,5	2,5	9	2,5	15
	10	2,25	6,5	2,75	13	3,25	22
	12	2,5	8	3	16	3,5	24
Gruppe d	6	1,75	2,5	2	5,5	2	9,5
	8	2	5,5	2,5	10	2,5	21
	10	2,25	7	2,75	13	3,25	21
	12	2,25	7,5	3	16	3,5	23,5
Mittelwerte:							
	6	1,56	1,87	2	4,31	2	7,62
	8	1,94	5,2	2,5	9	2,56	16,25
	10	2,25	6,37	2,75	12,5	3,25	21,5
	12	2,44	7,63	3	15,05	3,5	23,87

Tabelle 3

Versuch Nr. 50. Isotonische Registrierung.

R = Reizzeit, A = Abstand Reizende - Gipfel in Sekunden, B = Gipfelhöhe nach Reizende in mm. Zeitlicher Verlauf des Versuchs:

Serie I in vertikaler Richtung, danach Serie II und III.

		Serie I		Serie II		Serie III	
		R = 0,62 Sek.		R = 1,08 Sek.		R = 2,44 Sek.	
	Volt	A	B	A	B	A	B
Gruppe a	6	2,25	4	3	9	3	12
	8	3	12	3,75	22	4,5	25
	10	3,75	19	4,5	27	4,75	26
	12	4	22	4,5	27,5	5	27
Gruppe b	6	2,25	6	3	13,5	2,75	10
	8	3	13	3,75	22	4	22
	10	3,75	20	4,25	26	4,5	25
	12	4	21	4,5	28	4,25	25,5
Gruppe c	6	2,25	6	3	13,5	2,5	9
	8	3	13	3,75	22	4	20
	10	3,75	19	4,25	26	4,5	23
	12	4	22	4,5	28	4,5	26
Gruppe d	6	2,5	6	3	14	2,25	8
	8	3	13	3,75	21,5	4	19,5
	10	3,75	19	4,25	25	4,5	22
	12	4	22	4,5	27	4,5	22
Mittelwerte:							
	6	2,31	5,5	3	12,5	2,26	8,75
	8	3	12,75	3,75	21,87	4,13	21,38
	10	3,75	19,25	4,32	26	4,56	24
	12	4	21,75	4,5	27,63	4,56	25,13

C Methodik der zweiten Serie

Mit einer weiteren Versuchsanordnung wurde, ebenfalls an der *Taenia coli* des Meerschweinchens, das elektro-physiologische Verhalten nach elektrischer Reizung, zusammen mit der Mechanik, registriert. Auch hierbei wurde der Muskel nach der Präparation 10 Minuten in der Krebslösung belassen und danach in die weiter unten beschriebene Kopyloff-Apparatur eingebracht. An seinem unteren Ende wurde der Muskelstreifen durch eine Klemme gehalten, die gleichzeitig als Erdung diente. Das obere Ende wurde mit einem Seidenfaden umschlungen, der an einem Hebelsystem befestigt wurde. Durch das hängende Präparat wurden nun von der Seite im Winkel von 90° und in etwa gleichem Abstand über die Länge des Muskels verteilt drei Elektroden gezogen (Silberfäden von 0,05 mm $\varnothing$), weil die elektrische Aktivität möglichst über die ganze Länge des Präparates erfaßt werden sollte.

Der Muskel mit eingezogenen Elektroden wurde in ein ummanteltes Kopyloffgefäß von 50 ml Inhalt eingebracht, das mit der oben beschriebenen Krebslösung gefüllt war, die auf einer Temperatur von $37,5^\circ \text{C}$ gehalten wurde. Die Innenwand des Gefäßes war mit Fließpapier ausgelegt. Jeweils vor Beginn einer Reizung und Registrierung wurde die Badflüssigkeit abgelassen, sodaß durch das Fließpapier eine feuchte Kammer resultierte. Die Aktionsströme wurden über einen Vorverstärker auf einen Kathodenstrahloszillographen geleitet und photographisch registriert. Eine Lampe projizierte den Schatten, den eine am freien Hebelende befestigte Folie

gab, auf die Blende eines Photoelementes. So wurde die Registrierung der Mechanik durch den zweiten Strahl der Braun'schen Röhre ermöglicht und zusammen mit den Aktionsströmen im Schirmbild dargestellt. Gereizt wurde mit 8 Volt Wechselstrom. Trotzdem während der Reizdauer durch ein Relais die Eingänge zum Verstärker geerdet waren, konnte bei der hohen Empfindlichkeit des Systems und der gewählten Elektrodenanordnung ein stärkerer Reizeinbruch nicht verhindert werden. Bei den Versuchen kam es aber im wesentlichen auf die Registrierung von eventuell vorhandenen Aktionsströmen nach Reizende an, und diese Möglichkeit war gewährleistet.

Ergebnisse der zweiten Serie

Auf den photographischen Aufzeichnungen der zweiten Versuchsserie stellt die obere Zeile die Registrierung der elektrischen Erscheinungen dar. Die untere Kurve registriert das mechanische Verhalten des Muskels, wobei eine Kontraktion einen Ausschlag nach unten ergibt. Links oben im Bild ist der zunächst ruhige Verlauf der Grundlinie, der durch Inspektion gesichert wurde, kurz aufgezeichnet. Vor Beginn der Reizung sind also keine Aktionspotentiale sichtbar. Längere Registrierzeiten, die noch deutlicher demonstriert hätten, daß die im Schirmbild nach der Reizung sichtbaren Aktionsströme vor dieser fehlten, waren nicht möglich, denn es mußte aus Mangel an

einer geeigneten Filmkamera mit stehendem Bild gearbeitet werden. Das Ende der ruhigen oberen Grundlinie ist gleichbedeutend mit dem Beginn des Reizes, wobei durch den hohen Reizeinbruch die Grundlinie zunächst aus der Scala verschwindet. Dies ist, wie betont, bei der maximal angelegten Reizspannung in Longitudinal-Richtung des Muskels unvermeidbar. Bei ihrem Wiedererscheinen ist dem Kurvenverlauf die fünfziger Frequenz des städtischen Wechselstromnetzes als Störung aufgesetzt. Die untere Kurve zeigt, wie der Muskel sich unter dem Reiz kontrahiert und daß auch nach Reizende die Kontraktion noch lange nicht beendet ist (Reizanfang und -ende sind als Störungen im Kurvenverlauf zu erkennen, die aufgeprägte Störfrequenz von 50 Hertz während der Reizzeit ist sichtbar). Die Beobachtungen der ersten Versuchsserie, daß die Kontraktionen mechanisch das Reizende ganz wesentlich überdauern, werden durch diese Bilder bestätigt.

Auch bei Reizende verläßt der Strahl der oberen Aufzeichnung zunächst die Scala. Nach seiner Rückkehr sind Aktionspotentiale zu erkennen, die sich mit zunehmender mechanischer Entspannung des Muskels, die aus dem unteren Kurvenverlauf ersichtlich ist, allmählich verlieren.

Zu dem Zeitpunkt, an dem der Oscillographenstrahl umspringt (rechtes Bildende), ist der Muskel noch nicht vollständig entspannt. Darin ist ein Nachteil der Registrierung mit stehendem Bild zu sehen. Durch die Benutzung einer Filmkamera, die jedoch leider nicht zur Verfügung stand, wäre die Registrierung des Kontraktionsverlaufes bis zum Ende möglich gewesen. Das weitere Abklingen der Aktionsstrom-Tätigkeit konnte nur durch Inspektion gesichert werden.

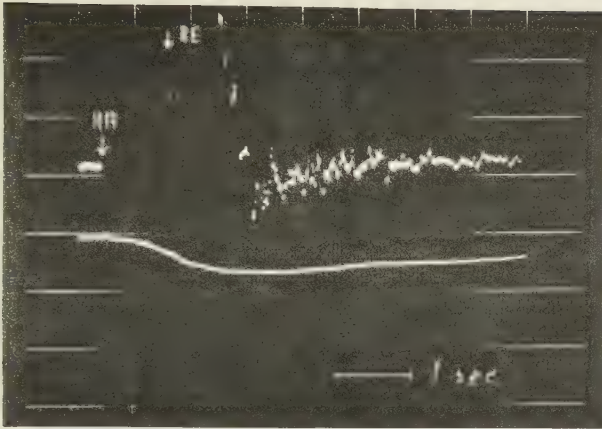
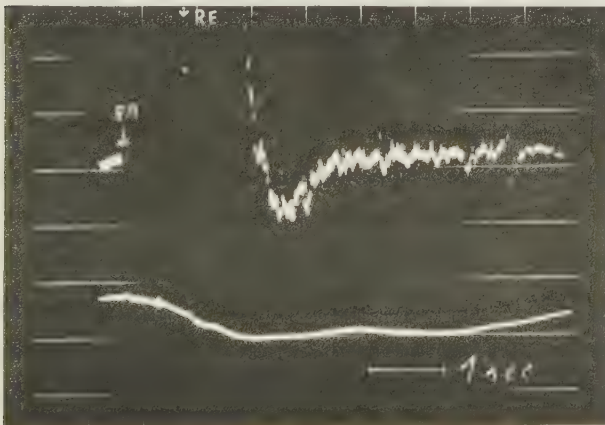


Abb. 9 und 9 a)

Aktionsströme der *Taenia coli* im Anschluß an elektrische Reizung. Obere Zeile: Registrierung der Aktionspotentiale. Untere Zeile: Registrierung der Mechanik, wobei eine Kontraktion einen Ausschlag nach unten ergibt. Reizstärke 8 Volt Wechselstrom.



Reizeinbruch mit aufgesetzter
Netzfrequenz.

D Diskussion

Wie aus den dargelegten Ergebnissen, den Tabellen und deren Beschreibung ersichtlich ist, ist es bei einem glattmuskeligen Organ wie der Taenia coli durch elektrische Reizung nicht möglich, so exakt reproduzierbare Kontraktionen wie beim quergestreiften Muskel zu erhalten. Schon Bozler (1948) nahm an, daß in den glatten Muskeln, die Automatie besitzen, die Stoffwechselvorgänge dauernden Schwankungen unterworfen sein müßten, wodurch Membranpotentialschwankungen hervorgerufen würden. Diese Annahme wurde besonders durch Arbeiten von Bülbring dadurch bestätigt, daß ein instabiles Membranpotential mit Werten von 22 - 78 mV für die Taenia gefunden wurde.

Durch die Verwendung von Adrenalin der Konzentration 10^{-6} g/ccm zur Unterdrückung der Spontantätigkeit und die Reizung mittels Wechselstrom durch ein homogenes, longitudinales Feld ist es jedoch gelungen, über längere Zeiten wenigstens annähernd gleiche Kontraktionen zu erhalten. Da die noch vorhandene Unterschiedlichkeit der Ergebnisse auf diese instabilen Membranvorgänge, die sich der Kontrolle entziehen, zurückgeführt werden müssen, sind Mittelwerttabellen aufgestellt worden, durch die besonders die Geschehnisse nach Reizende deutlicher zum Ausdruck kommen.

Die Versuche haben gezeigt, daß die bei den untersuchten Muskeln durch elektrische Reizung ausgelösten Kontraktionen zeitlich das Reizende ganz erheblich überdauern, wobei eine maximale Zeit vom Reizende bis zum Gipfel der Kontraktion mit 5 Sekunden ermittelt wurde. Die für diese Tatsache als

möglich angenommenen Erklärungen, die in der Einleitung erwähnt sind, sollen hier jetzt auf ihre Stichhaltigkeit untersucht werden.

Zu 1. Tetanische Reizbeantwortung

Daß die registrierten Kontraktionen Tetani sind, steht außer Zweifel, da durch elektro-physiologische Untersuchungen besonders von Bülbring, Bozler, Greven sowie Jung die tetanische Natur der Kontraktionen glatter Muskeln sicher nachgewiesen wurde. Die Frage hierbei ist nur, ob das Geschehen nach Reizende allein durch die tetanische Form der Kontraktion bedingt ist.

Es ist bekannt, daß die Erschlaffung aus einem tetanischen Kontraktionszustand kurz nach Reizende einsetzt. Beim quergestreiften Muskel (Frosch, Sartorius) wurden dabei Werte von 12 msec. gefunden (Ritchie 1954). Die Anstiegszeit der durch den letzten Reiz ausgelösten Superpositionskontraktion muß in dieser Zeit enthalten sein. Um das Verhalten beim glatten Muskel zu erfahren, wäre demnach zu prüfen, mit welcher Zeit eine Einzelkontraktion des glatten Muskels zu veranschlagen ist. Von Prosser und Sperelakis, Greven sowie Bülbring werden hierfür Werte von ungefähr einer Sekunde angegeben. Da diese Zeit für die gesamte Kontraktion gilt, also auch die Erschlaffungszeit beinhaltet, dürfte die Dauer des aktiven Zustandes der Verkürzung weniger als eine halbe Sekunde betragen. Sollte demnach für den Fortgang der Kontraktion nach Reizende die tetanische Kontraktionsform allein verantwortlich sein, so dürften nach Reizende bis zur Erreichung des Gipfelpunktes

niemals längere Zeiten als eine halbe Sekunde vergehen. Da dies jedoch, wie die Ergebnisse zeigen, nicht der Fall ist, kann diese Erklärung ausgeschaltet werden.

Zu 2. Fortgeleitete Erregung

Die Fortleitung der Erregung in einigen glatten Muskeln, beispielsweise der Gefäß- oder Irismuskeln der Säugetiere (multi-unit smooth muscle nach Bozler), geschieht über Nervengeflechte. In der Eingeweidemusculatur (visceral smooth muscle) ist die Weiterleitung der Erregung jedoch unabhängig von Nerven, obwohl auch diese Muskel unter nervöser Regulation stehen (Prosser und Sperelakis, Bozler). Es wurden deshalb vier Theorien vorgeschlagen, um die Erregungsleitung in solchen glatten Muskeln zu erklären (zitiert nach Burnstock und Prosser):

1. Mechanischer Zug von Zelle zu Zelle, der seinerseits Erregung auslöst
2. Ausbreitung der Erregung innerhalb eines interstitiellen Zellnetzes
3. Freisetzung von Überträgersubstanzen
4. Elektrische Leitung

Von diesen vier genannten Theorien wird die letzte als die wahrscheinlichste angenommen. Ob sie in Wirklichkeit die richtige Erklärung für die Erregungsleitung im glatten Eingeweidemuskel ist, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit sagen. Für die vorliegende Betrachtung ist dies insofern nicht von entscheidender Bedeutung, da die Annahme, die Geschehnisse nach Reizende durch fortgeleitete Erregung erklären zu können, durch andere Überlegungen ausgeschaltet werden kann.

Man könnte vermuten, daß auf den Reiz hin nicht alle Elemente sofort in Erregung geraten, etwa, weil sie von diesem nicht erfaßt werden oder weil sie direkt gar nicht reizbar sind. Einige würden demnach durch fortgeleitete Erregung in Aktion gesetzt werden, wodurch der Fortgang der Kontraktion nach Reizende zu erklären wäre. Jedoch müßten bei dieser Annahme die Zeiten, die nach Reizende bis zum Gipfelpunkt der Kontraktion gefunden werden, ungefähr gleichbleibend sein, da ja die Erregung mit einer bestimmten Geschwindigkeit weitergeleitet wird. Geringfügige Abweichungen könnten eventuell auf veränderliche Leitungsgeschwindigkeiten zurückgeführt werden, deren Erklärung man in der wechselnden Stoffwechseltätigkeit und in den spontanen Erregungen sehen könnte. Die überaus große Schwankungsbreite der gefundenen Zeiten läßt eine solche Erklärung jedoch nicht zu. Darüber hinaus sind die Zeiten bis zu 5 Sekunden mit den Erregungsleitungsgeschwindigkeiten, die für glatte Eingeweidemuskel mit ungefähr 3 - 5 cm/sec. angegeben werden (Prosser und Sperelakis), nicht in Übereinstimmung zu bringen, da die Länge der Präparate nie mehr als 5 mm betrug, die Erregung also spätestens in etwa $1/6$ Sekunde die Präparatenden erreicht haben müßte.

Zu 3. Lokale Erregung mit Kontraktur

Die lokale Erregung ist eine Eigenschaft der sogenannten tonischen Fasern des Froschskelettmuskels. Von den glatten Muskeln ist bekannt, daß sie alle zu lokalen Erregungen neigen, das heißt daß die Erregung selbst in einem Muskel, der in einem Teil seiner Erregungsausprägungen dem Alles- oder Nichtsgesetz

folgt, nicht zwangsläufig weitergeleitet werden muß, sondern lokal begrenzt und graduierbar bleiben kann. Dabei ist eine lokale Depolarisation der Membran zu beobachten, ohne daß Spikes zu registrieren sind. Diese Depolarisation, während deren Dauer das Membranpotential auf einem bestimmten Wert erniedrigt bleibt, führt zu einer Dauerkontraktion, die Kontraktur genannt wird. Ob eine Kontraktur für die Erscheinungen nach Reizende verantwortlich gemacht werden kann, ließe sich dadurch am besten entscheiden, daß man das Membranpotential direkt intrazellulär messen würde. Läge eine Kontraktur vor, so müßte man eine langsame Membranpotentialveränderung im Gegensatz zum Spitzenpotential erhalten. Diese technisch schwierigen Versuche wurden deshalb nicht unternommen, weil man auch auf einfachere Art und Weise eine Kontraktur ausschalten kann.

Eine Kontraktur, die auf eine Dauerdepolarisation zurückzuführen ist, ist nicht bei Verwendung von Adrenalin anzunehmen, wenn man sich dessen Wirkungsweise bewußt ist. Durch Untersuchungen von Bülbring und Bueding ist geklärt, in welcher Weise Adrenalin auf die Darmmuskulatur eine hemmende Wirkung ausübt. Sie kommt dadurch zustande, daß die Membran indirekt durch den Stoffwechsel beeinflußt wird. Das Adrenalin aktiviert die Phosphorylase, der Glykogenabbau wird beschleunigt, und es wird dadurch mehr Energie angeboten, die, wenn sie nicht für eine Kontraktion beansprucht wird, den energieabhängigen Vorgängen an der Zellmembran zugeführt wird. Dort bewirkt sie eine Stabilisierung, Herabsetzung der Erregbarkeit und Hyperpolarisation. Durch die Anwendung von Adrenalin ist demnach ein Fortbestand der durch den Reiz ausgelösten Depola-

risation nicht anzunehmen. Die gleich nach Erreichung des Gipfelpunktes einsetzende Erschlaffung und der glatte Verlauf der Decrescenten, deren Steilheit stets gleich ist, bestätigen diese Annahme.

Zu 4. Nachentladungen

Der Umstand, daß nach Reizende bis zum Gipfel der Kontraktion noch so unterschiedlich lange Zeit vergeht, wobei sich der Muskel noch wesentlich verkürzt bzw. weitere Spannung entwickelt, läßt die Überlegung als begründet erscheinen, daß nach Reizende *N a c h e n t l a d u n g e n* auftreten, die noch für eine gewisse Zeit die Kontraktion unterhalten. Wären diese nicht vorhanden, so müßte der Muskel aus der tetanischen Kontraktion nach Reizende innerhalb einer halben bis einer Sekunde erschlaffen, wie bereits weiter oben erwähnt wurde.

Die als Versuchsergebnisse gewonnenen Bilder der zweiten Versuchsserie bestätigen solche Nachentladungen, wenn sie auch, wegen der erwähnten technischen Schwierigkeiten, nicht mit absoluter Klarheit zum Ausdruck kommen. Darüber hinaus läßt die Auswertung der rein mechanischen Aufzeichnungen der ersten Versuchsserie keine andere Erklärung für die Geschehnisse nach Reizende zu als die der Nachentladungen. Alle übrigen Überlegungen konnten ausgeschaltet werden.

Wie beim Skelettmuskel besteht in gewissem Bereich ein Zusammenhang zwischen der Reizstärke und dem Ausmaß der Kontraktion. Durch schwache Reize wird die Schwelle nur bei einem Teil der Fasern erreicht, was eine biologische sowie eine rein physika-

lische Ursache hat. Biologisch ist es dadurch bedingt, daß die einzelnen Fasern dauernd verschieden stark polarisiert sind und somit eine stets unterschiedliche Schwelle aufweisen. Die physikalische Ursache liegt in der Inhomogenität des Materials begründet, wodurch die Stromdichte nicht im ganzen Muskel die gleiche ist. Selbst bei theoretisch angenommenem gleichen Schwellenwert der Fasern untereinander würden die einzelnen Fasern demnach durch die örtlich variierende Stromdichte verschieden ansprechen. Die Fasern, bei denen die Schwelle durch den Reiz überschritten wird, dienen als Schrittmacher und setzen durch Aktionspotentiale die umliegenden Faserbündel in Erregung. Bei stärkeren Reizen werden entsprechend mehr Schrittmacher auftreten, sodaß deshalb auch mehr Faserbündel in Erregung geraten, was zu einer stärkeren Kontraktion führt. Werden nun maximale Reize zur Anwendung gebracht, so werden alle Fasern direkt durch die Einwirkung des Reizes ergriffen und es resultiert daraus eine maximale Kontraktion.

Wie die Versuchsergebnisse gezeigt haben, antwortet jedoch der glatte Muskel auf Reize steigender Stärke nicht nur mit stärker werdenden Kontraktionen, sondern auch die Zeiten vom Reizende bis zum Gipfel der Kontraktion nehmen kontinuierlich zu. Diese Tatsache läßt sich ebenfalls gut durch das Vorhandensein von Nachentladungen erklären. Werden nämlich die Membranen durch in ihrer Stärke ansteigende Reize zunehmend stärker depolarisiert, wobei stets mehr Fasern an dem Geschehen teilnehmen, so dauert es wahrscheinlich danach auch entsprechend länger, bis sie wieder zu den normalen Ausgangswerten zurückgekehrt sind. Bis dies der Fall ist, sind die auftretenden Nachentladungen für den Fortgang der Kontraktion

nach Reizende verantwortlich zu machen, die diese so lange unterhalten, bis die Membranen wieder stabilisiert sind. Zum Schluß muß also hervorgehoben werden, daß die Nachentladungen sich offensichtlich keineswegs in Stärke und zeitlichem Ablauf unkontrollierbar verhalten. Da die Kontraktionen nach Wechselstromreizung relativ gut in bezug auf Höhe und Form reproduzierbar sind, müssen auch die Nachentladungen von der Reizapplikation abhängige Gesetzmäßigkeiten aufweisen. Das ist für denjenigen, der es experimentell mit glatten Muskeln zu tun hat, wichtig und angenehm.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie elektrische Wechselstromreize vom glatten Muskel in mechanischer und elektro-physiologischer Hinsicht beantwortet werden. Von besonderem Interesse war dabei das Verhalten des Muskels (*Taenia coli* des Meerschweinchens) nach Reizende.

Die in insgesamt 54 Versuchen erhaltenen Kontraktionen wurden mechanisch registriert (Rußkymograph) und ausgewertet. In einer weiteren Versuchsserie wurden durch oscillographische Registrierung die Aktionspotentiale nach Reizende aufgezeichnet.

Spontane Kontraktionen wurden mit Adrenalin der Konzentration 10^{-6} g/ccm sicher unterdrückt. Dadurch und durch die Reizung mit Wechselstrom von 50 Hertz unter Verwendung eines homogenen Feldes war es möglich, reproduzierbare Kontraktionen zu erhalten, die miteinander verglichen und entsprechend ausgewertet werden konnten.

Es wurde gefunden, daß die Größe der erreichten Spannung bzw. die erreichte Kontraktionshöhe abhängig ist von Reizzeit und Reizstärke. Anhand der mechanisch registrierten Kontraktionsabläufe ist klar zu erkennen, daß die Kontraktionen das Reizende ganz wesentlich überdauern. Maximal überdauerten sie bei isometrischer Registrierung das Reizende um 3,25 Sekunden, bei isotonischer Registrierung sogar bis zu 5 Sekunden. Die Registrierung der elektro-physiologischen Erscheinungen zeigt ein Vorhandensein von Aktionspotentialen nach dem Reiz mit langsamer Beruhigung und Rückkehr zu den Ausgangswerten.

Nach Abwägung verschiedener, theoretisch möglicher Ursachen und unter Heranziehung der elektro-physiologischen Untersuchungsergebnisse werden Nachentladungen an der Membran dafür verantwortlich gemacht, daß Kontraktionen das Reizende so lange überdauern.

Schrifttumsverzeichnis

1. Axelsson, J., Bueding, E. and Bülbring, E.
The action of adrenaline on phosphorylase activity and membrane potential of smooth muscle
J. Physiol. (Brit.) 148 (1959) 62 P
2. Axelsson, J. and Bülbring, E.
The metabolic basis for the inhibitory action of adrenaline on intestinal smooth muscle
J. Physiol. (Brit.) 153 (1960) 30 P
3. Bleichert, A.
Allgemeine Muskelphysiologie
in Landois-Rosemann "Lehrbuch der Physiologie des Menschen"
Bd. II (1962) 473-497
4. Bozler, E.
The relation of the action potentials to mechanical activity in intestinal muscle
Am. J. Physiol. 146 (1946) 496-501
5. Bozler, E.
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles
Experientia (Basel) 4 (1948) 213-230
6. Brecht, K. und Feyrer, E.
Zur Physiologie der glatten Muskulatur der Froschlunge
Pflügers Archiv 250 (1948) 228-242
7. Bülbring, E.
Membrane potentials of smooth muscle fibres of taenia coli of guinea-pig
J. Physiol. (Brit.) 125 (1954) 302-315
8. Bülbring, E.
Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle
J. Physiol. (Brit.) 128 (1955) 200-221
9. Bülbring, E.
Changes in configuration of spontaneously discharged spike potentials from smooth muscle of the guinea-pig's taenia coli. The effect of electronic currents and of adrenaline, acetylcholine and histamine
J. Physiol. (Brit.) 135 (1957) 412-425

10. Bülbring, E.
Die Physiologie des glatten Muskels
Pflügers Archiv 273 (1961) 1-17
11. Bülbring, E., Burnstock, G. and Holman, M. E.
Excitation and conduction in the smooth muscle of the
isolated taenia coli of the guinea-pig
J. Physiol. (Brit.) 142 (1958) 420-437
12. Burnstock, G.
The action of adrenaline on excitability and membrane
potential in the taenia coli of the guinea-pig and the
effect of DNP on this action and on the action of
acetylcholine.
J. Physiol. (Brit.) 143 (1958) 183-194
13. Burnstock, G. and Prosser, C. L.
Responses of smooth muscles to quick stretch; relation
of stretch to conduction
Am. J. Physiol. 198 II (1960) 921-925
14. Csapo, A.
Dependence of isometric tension and isotonic shortening of
uterine muscle on temperature and on strength of stimulation
Am. J. Physiol. 177 (1954) 348-354
15. Csapo, A.
Molecular structure and function of smooth muscle
in G. H. Bourne ed. "The Structure and Function of Muscle"
Bd. I (1960) 229-264, Acad. Press, N. Y. and London
16. Csapo, A. and Goodall, M.
Excitability, length tension relation and kinetics of uterine
muscle contraction in relation to hormonal status
J. Physiol. (Brit.) 126 (1954) 384-395
17. Evans, C. L.
The physiology of plain muscle
Physiol. Reviews 6 (1926) 358-398
18. Fischer, E.
Vertebrate smooth muscle
Physiol. Reviews 24 (1944) 467-490
19. Gasser, H. S.
Contractures of skeletal muscle
Physiol. Reviews 10 (1930) 35-109

20. Greven, K.
Die Mechanik der glatten Muskulatur der Wirbeltiere
Klin. Wochenschrift 29 (1951) 685-693
21. Greven, K.
Erregungsbildung und Erregungsleitung am Meerschweinchen-
dünndarm nebst ihrer Beeinflussung durch vegetative Mimetica
Zeitschrift für Biologie 108 (1955) 65-80
22. Greven, K.
Über die Erregungsleitung am Meerschweinchendünndarm nach
Untersuchungen mit Differentialelektroden
Zeitschrift für Biologie 108 (1956) 412-430
23. Greven, K.
Der Nachweis motorischer Einheiten im Mechanogramm der
Darm-Längsmuskulatur
Pflügers Archiv 265 (1957) 18-22
24. Henatsch, H. D.
Allgemeine Elektrophysiologie der erregbaren Strukturen
in Landois-Rosemann "Lehrbuch der Physiologie des Menschen"
Bd. II (1962) 547-628
25. Jung, H.
Das phasische und tonische Doppelprinzip der Uterus-
kontraktion
Klin. Wochenschrift 38 (1960) 868-874
26. Krebs, H. A.
Body size and tissue respiration
Biochim. biophys. Acta 4 (1950) 249
27. Prosser, C. L. and Sperelakis, N.
Transmission in ganglion-free circular muscle from the cat
intestine
Am. J. Physiol. 187 (1956) 536-545
28. Reichel, H.
Muskelphysiologie
Springer Verlag, Berlin (1960)
29. Sperelakis, N. and Prosser, C. L.
Mechanical and electrical activity in intestinal smooth
muscle
Am. J. Physiol. 196 (1959) 850-856
30. Sperelakis, N.
Contraction of depolarized smooth muscle by electric fields
Am. J. Physiol. 202 II (1962) 731-742

Die vorliegende Arbeit wurde im Physiologischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main ausgeführt.

Dem Direktor des Institutes, Herrn Prof. Dr. med. K. Wezler, danke ich für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes.

Ich bitte Herrn Prof. Dr. K. Greven, meinen herzlichsten Dank für die Übernahme des Themas und für die stets in liebenswürdiger Weise gegebene Unterstützung und Anleitung entgegennehmen zu wollen.

Die experimentellen Ergebnisse wurden zum Teil mit Leihgaben der Deutschen Forschungsgemeinschaft an Prof. Dr. K. Greven erzielt. Ich möchte der Deutschen Forschungsgemeinschaft für diese Unterstützung meiner Arbeit meinen Dank aussprechen.

Walter Kowalski

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Über die mechanische Beantwortung von Wechselstrom-Reizen beim glatten Muskel (Taenia coli des Meerschweinchens) im Institut für Animalische Physiologie der Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Prof. Dr. med. K. Greven ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 4. März 1964

Walter Kowen

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Prof. Dr. med., Dr. med. dent., Dr. phil. W. Artelt,
Geschichte der Medizin

Prof. Dr. phil. M. Czerny, Experimentalphysik

Prof. Dr. med. K. Felix, Physiologische Chemie

Prof. Dr. med. J. Frey, Innere Medizin

Prof. Dr. med. H. Frick, Anatomie

Prof. Dr. phil. H. Giersberg, Zoologie

Prof. Dr. med. Greef, Pharmakologie und Toxikologie

Prof. Dr. rer. nat. W. Halbsguth, Botanik

Prof. Dr. med., Dr. med. dent. P. Hauser,
Zahnheilkunde

Prof. Dr. med. J. Jürgens, Innere Medizin

Prof. Dr. med. G. Kahlau, Allg. Pathologie, pathol. Anatomie

Prof. Dr. med. A. Kleinschmidt, Hygiene und Bakteriologie

Lehrbeauftragter Dr. med. dent. W. Koller,
Kieferorthopädie

Priv. Doz. Dr. med., Dr. med. dent. F. Kreter,
Zahnheilkunde und Berufskunde

Prof. Dr. med. dent. M. Kuck, Zahnheilkunde

Prof. Dr. med. E. Landes, Dermatologie

Prof. Dr. med. K. Luff, Gerichtliche und soziale Medizin

Prof. Dr. med. H. Martin, Innere Medizin

Prof. Dr. med. R. Ortmann, Anatomie

Prof. Dr. med. dent. J. von Reckow, Zahnheilkunde

Priv. Doz. Dr. med. W. Ristow, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Prof. Dr. phil. nat. P. Royen, Anorganische Chemie

Prof. Dr. med. W. Sandritter, Pathologie

Prof. Dr. med. D. Starck, Anatomie

Priv. Doz. Dr. med. W. Weber, Chirurgie

Prof. Dr. med. H.-H. Westermann, Chirurgie

Prof. Dr. med. E. Westermann, Pharmakologie und Toxikologie

Prof. Dr. med. K. Wezler, Physiologie

Prof. Dr. phil. Th. Wieland, Organische Chemie

Prof. Dr. med. H. Zimmermann, Allg. Pathologie, pathol. Anatomie

L e b e n s l a u f

Am 23. Juli 1936 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Eugen Konrad und seiner Ehefrau Maria geborene Braun in Frankfurt am Main geboren.

Von 1942 bis 1944 besuchte ich die Diesterweg-Volksschule in Frankfurt am Main, während der Evakuierungszeit vom Frühjahr 1944 bis Herbst 1945 in Uissigheim bei Tauberbischofsheim die dortige Volksschule.

Bis 1946 besuchte ich wieder die Diesterweg-Volksschule, danach bis 1949 die Fürstenberger-Mittelschule in Frankfurt am Main.

Ab 1949 war ich Schüler des Liebig-Realgymnasiums in Frankfurt am Main, wo ich am 8. März 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im Frühjahr 1957 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin und absolvierte die vorgeschriebene Anzahl der vorklinischen und klinischen Semester an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1959 mit der Note "gut" und im Sommer-Semester 1962 legte ich das Staatsexamen mit der Gesamtnote "sehr gut" ab.

Vom 9. Januar 1963 bis 31. Dezember 1963 arbeitete ich als Assistenz-Zahnarzt im Zahnärztlichen Universitätsinstitut der Freiherr Carl von Rothschild'schen Stiftung "Carolinum" in Frankfurt am Main.

Seit dem 1. Januar 1964 bin ich als Assistent in der väterlichen Praxis tätig.

Frankfurt a.M., den 4. März 1964

Walter Konrad

